Altersveränderungen experimenteller und menschlicher Thromben und deren Bedeutung für eine Lyse mit Streptokinase

Morphologische Untersuchungen unter besonderer Berücksichtigung der zellulären Elemente

von

Gotthard Schattenmann

aus

Gunzenhausen

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548402_0045

Aus der Abteilung für experimentelle Chirurgie
(Leiter: Prof. Dr. R. Gottlob)
der I. Chirurgischen Universitäts-Klinik Wien
(Vorstand: Prof. Dr. P. Fuchsig)

Altersveränderungen experimenteller und menschlicher Thromben und deren Bedeutung für eine Lyse mit Streptokinase

Morphologische Untersuchungen unter besonderer Berücksichtigung der zellulären Elemente

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von

Gotthard Schattenmann
aus
Gunzenhausen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. G. Koch

Referent: Professor Dr. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 3.8.1971

EINLEITUNG

Die Thrombose, die intravaskuläre, intravitale Blutgerinnung, stellt auch heute noch den Arzt vor große therapeutische Probleme. Zu einer entscheidenden Verbesserung ihrer Behandlung trugen die Fortschritte in der Gefäßchirurgie bei. Andererseits ist man seit der Beobachtung von T i l l e t und G a r n e r (1933) (73), wonach Filtrate betahämolysierender Streptokokken menschliche Plasmagerinnsel aufzulösen vermögen, imstande, das dabei wirksame Prinzip, die Streptokinase (SK) therapeutisch zur Thrombolyse und damit zur Rekanalisation obliterierter Gefäße zu nützen. Zahlreiche Untersuchungen haben die lytische Wirksamkeit der SK an experimentellen (41, 38, 37) und klinischen Thromben (9, 74, 68, 45, 43, 36, 30, 44, 50, 62) bewiesen.

S c h m i d t (66, 67) hat aber darauf hingewiesen, daß Vollblutgerinnsel in reiner SK keine oder nur geringfügige Lyseerscheinungen zeigen, eine Beobachtung, die zu den klinischen Ergebnissen im Widerspruch steht. G o t t l o b und B l ü m e l (29, 26) konnten diese Widersprüche mit einer Exprimierung des aktivierbaren Plasminogens bei der Retraktion des Vollblutgerinnsels erklären und bei erneuter Plasminogenzufuhr eine Lyse in SK erreichen. G o t t l o b , B l ü m e l , P i z a , B r ü c k e und B ö h m i g (30, 57) konnten weiter durch in-vitro-Versuche unerwartete Beziehungen zwischen Alter der Thromben und deren Lysierbarkeit in reiner SK finden:

Phase I: Nicht retrahierte Gerinnsel sind praktisch total lysierbar, dies konnte auch klinisch bei intraoperativ entstandenen Thromben beobachtet werden (25). Mit zunehmender Retraktion nimmt die Lysierbarkeit ab.

Phase II: Retraktion bis 2 bis 3 Tage danach: Die Vollblutgerinnsel sind mit SK-Konzentrationen, wie sie klinischer Behandlung entsprechen, nur schlecht lysierbar. Dies konnte durch den Kaseintest und immunologisch mit der Expression des aktivierbaren Plasminogens erklärt werden.

Phase III: 2 - 3 Tage nach Retraktion bis Organisation: Nach dem 2. bis 3. Tag nimmt die Lysierbarkeit von Vollblutgerinnseln und operativ gewonnenen Thromben wieder zu. Diese Erscheinung bei älteren Thromben wurde erklärt durch:

a) Wasser- und Plasminogenaufnahme aus der Umgebung (Plasma, Serum)
b) Freisetzung zunächst intrazellulär befindlicher fibrinolytischer Enzyme
c) Verlust an Plasmainhibitoren

Phase IV: Organisation:

Während man früher annahm, daß aufgrund der einsetzenden Organisation eine Lyse nach 5 bis 7 Tagen nicht mehr möglich sei (35), ergaben die Untersuchungen von G o t t l o b und B l ü m e l (30) Lysen auch bei arteriellen Thromben, die zum Teil mehrere Monate alt

waren. Diese Beobachtung und die erwähnten altersbedingten Veränderungen der Lysierbarkeit in reiner SK, waren der Anlaß zu morphologischer Untersuchung von verschieden alten Thromben. Früher wurden bereits von P ö t t i n g (58) durch in-vitro-Versuche Altersveränderungen an Vollblutgerinnseln festgestellt, wobei auf eine Auflockerung der Gerinnselstruktur vom 2. Tage nach der Gerinnung an hingewiesen wurde. Aufgabe der folgenden Untersuchungen ist es, abzuklären, wie weit auch bei in vivo erzeugten Thromben analoge morphologische Veränderungen vorkommen.

M A T E R I A L und M E T H O D E N :

Untersucht wurden experimentelle und klinische Thromben.

E x p e r i m e n t e l l e T h r o m b e n :

Als Versuchstiere wurden 1,2 - 1,9 kg schwere Gelbsilberkaninchen beiderlei Geschlechts verwendet. Ausführung aller Arbeiten unter sterilen Kautelen. Da frühere Untersuchungen aus der Abteilung (G r ö b e r) (31) ergeben hatten, daß das Bild des Gerinnungsthrombus am besten mit der Methode von W e s s l e r (79, 81) erreicht wird, haben wir diese Methode in der folgenden Modifikation angewandt:

Narkose im Äther-Sauerstoffgemisch. Darstellung der linken V. jugularis externa auf etwa 2 cm Länge, wobei nur die ventralen Anteile der Vene freigelegt wurden. Zentral und peripher der

Vereinigung von V. facialis ant. und V. facialis lat. wurden die Vene und das sie umgebende Bindegewebe mit rostfreiem Stahldraht (1/0) umstochen. Die Enden der Schlingen wurden durch die Haut geführt, um ein späteres Entfernen der Ligaturen ohne Eingriff zu ermöglichen (Abb. 1). In die kontralaterale Ohrvene wurden innerhalb von 20 sec. 5 ml homologes Serum injiziert.

Zur Gewinnung des homologen Serums wurden gesunde Kaninchen mittels Aortenkatheter entblutet. Retraktion des Blutes für 2 Stunden bei 37 Grad C in silikonisierten, mit physiologischer NaCl-Lösung gespülten Eprouvetten. Zentrifugieren durch 15 Minuten bei 1000 g, Aufbewahrung des abpipettierten Serums bei 4 Grad C.

60 sec. nach der Injektion, - nach einer gleichmässigen Verteilung des Serums im Kreislauf - wurde zuerst zentral dann peripher der Draht über der Haut geknüpft und dadurch die Vene ligiert. In der Regel bildete sich ein ausgedehnter, vorwiegend roter Thrombus. Bei den Tieren der Serie I (20 Tiere) wurden beide Ligaturen nach 24 Stunden, in der Serie II (12 Tiere) nur die periphere Ligatur nach 48 Stunden entfernt.

K l i n i s c h e T h r o m b e n :

Verwendet wurden operativ gewonnene Thromben aus Arterien und Venen mit einem Alter von 1 Tag bis etwa 1 Jahr (15 menschliche Gerinnsel). Auf Grund klinischer Befunde (frühere Angiographie, intraoperativ oder früh-postoperativ entstandenes Rezidiv) oder anamnestischer Angaben (akuter Gefäßverschluß) war eine annähernde Altersbestimmung möglich.

1) Für die Überlassung von operativ gewonnenen Gerinnseln bin ich den Herren Piza, Brücke und Wagner von der I. Chirurgischen Klinik der Universität Wien (Vorstand Prof. Dr. P. Fuchsig) zu besonderem Dank verpflichtet.

H i s t o l o g i s c h e M e t h o d e n :

Bei den klinischen und experimentellen Thromben der Serie I wurden Gewebsstücke bzw. kleine Venensegmente mit Thrombus entnommen, in 5 % phosphatgepuffertem Glutaraldehyd (pH 7,4) fixiert, dann für 2 Stunden in eine paladegepufferte 1 %-ige OsO_4-Lösung eingebracht, anschliessend in der Alkoholreihe entwässert und in Epon eingebettet. Kontrastierung erfolgte mit Uranylacetat. Die Schnitte wurden mit Glasmessern im Ultramikrotom (Schnittdicke 1 μ) hergestellt und mit Toluidinblau gefärbt.

Die experimentellen Thromben der Serie II wurden im Kryostaten geschnitten (Schnittdicke 10 μ). Angewendete Färbemethoden waren die Hämatoxilinfärbung, die Elastikafärbung nach W e i g e r t , die Sudan III-Fettfärbung, sowie eine Modifikation der M a s s o n 'schen Trichromfärbung nach L a d e w i g. Die Auswertung der Präparate erfolgte in mehreren Vergrösserungen, in Ölimmersion und im Phasenkontrastmikroskop.

2) Für pathohistologische Beratung bin ich Frau Prof. Dr. I. Obiditsch-Mayer, Vorstand der Pathohistologischen Abteilung des Pathologisch-Anatomischen Instituts der Universität Wien (Leiter: Prof. Dr. H. Chiari) zu besonderem Dank verpflichtet.

3) Weiter danke ich für das Schneiden der Präparate am Ultramikrotom, sowie für wertvolle Beratung, Herrn Prof. Dr. L. Stockinger aus der Abteilung für Ultrastrukturforschung des Histologisch-Embryologischen Institutes der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. A. Pischinger).

L y s e in S t r e p t o k i n a s e :

A) In vitro-Lyse:

Sowohl experimentelle als auch klinische Thromben wurden auf Lysierbarkeit in Streptokinase untersucht.

Steril entnommene Thrombusanteile wurden an durch Gummistoppeln geführten Drahthäkchen befestigt und in SK (Streptase®) eingebracht. Die SK war in gleichen Teilen einer gepufferten Ringerlösung (Trispuffer, pH 7,3) und in Haemaccel® aufgelöst; die Konzentration betrug bei den experimentellen Thromben 1000 E/ml, bei den klinischen 500 E/ml. Als Kontrolle wurden gleichgroße Thrombusteile in ein Ringer-Haemaccelgemisch gebracht. Die Thromben in SK und Kontrollösung wurden 24 Stunden bei 37 Grad inkubiert und das Ausmaß der Thrombolyse durch Vergleichen bestimmt.

Bewertung: +++ = totale Lyse oder zumindest eine Lyse von mehr als drei Vierteln des Thrombus

++ = Lyse von etwa der Hälfte bis drei Vierteln des Thrombus

\+ = Lyse von etwa einem Viertel bis der Hälfte des Thrombus

0 = keine Lyse bis Lyse zu einem Viertel des Thrombus

B) In-vivo-Lyse:

Bei drei Tieren wurden nach der oben genannten Methode Thromben erzeugt. Nach acht Tagen wurde in die Zentralohrvene des linken Ohres ein Katheter eingebracht. Mittels dieses Katheters wurden dem Tier eine Initialdosis von 150 000 E Streptase® und dann durch zehn Stunden hindurch pro Stunde 25 000 E SK verabreicht. Vor und nach der SK-Lyse wurde jedes Tier angiographiert.

E R G E B N I S S E

E x p e r i m e n t e l l e T h r o m b e n

a) Serie I (Schnittdicke 1 μ)

Die experimentellen Thromben der Serie I zeigen bis zum zweiten Tag den von P ö t t i n g (58) an retrahierenden in-vitro-Gerinnseln beschriebenen Ring dicht gelagerter Erythrozyten (Abb. 2) und als histologisches Artefakt fallweise zentrale Defektbildung. In den Randzonen teilweise Schichtung der Erythrozyten zwischen Fibrinbalken und Ausrichtung parallel zum Thrombusrand. Zwischen Randzone des Thrombus und Gefäßwand feine leukozyteninfiltrierte homogene Säume. Schon nach 16 Stunden zeigen die Erythrozyten deutliche Helligkeitsunterschiede. Dies deutet auf einen Verlust an Hämoglobin hin, der bis zum neunten Tag progredient zunimmt. Eine gesetzmässige Lokalisation abgeblasster Zellen im Thrombus ist nicht zu erkennen.

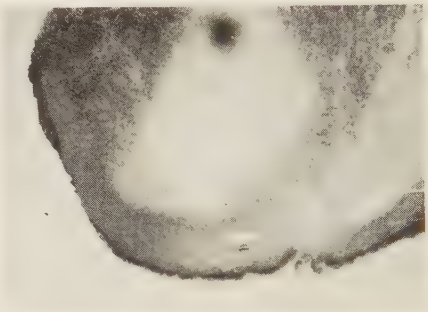


Abb. 2: 16 Stunden alter Thrombus mit Verdichtungsring (Vergr. 45 X)

Im Gegensatz zu in-vitro-Gerinnseln konnte eine Auflockerung des gesamten Thrombus nach dem zweiten Tag mit Bildung von hellen Säumen um die Erythrozyten nicht eindeutig festgestellt werden.

Solche Säume waren fallweise feststellbar, in anderen Fällen fehlend. Bis zum dritten Tag Vorherrschen polygonaler Konturen der Erythrozyten. Mit Verlust des Hämoglobins treten runde Zellformen auf, die auch bei dichter Schichtung ihre Form behalten, während dazwischenliegende hämoglobinhaltige Zellen stark deformiert erscheinen. (Abb. 3). Organisationsvorgänge - Fibroblasten, Fibrozyten, Kapillarsprossen und Kapillaren - sind erstmalig am neunten Tag zu erkennen, allerdings letztere nur sporadisch in den Randpartien.

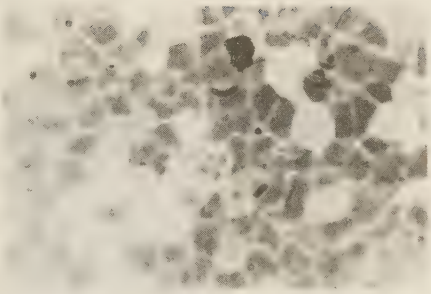


Abb. 3: 16 Stunden alter Thrombus mit runden hellen und polygonalen dunklen Erythrozyten (Vergr. 1500 x)

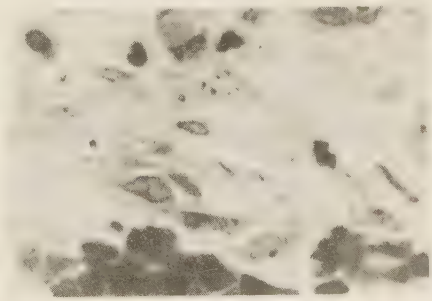


Abb. 4: Kapillarsprossen in einem neun Tage alten Thrombus (Vergr.1500 x)

b) Serie II (Schnittdicke 10 μ)

Schon nach einer Stunde traten in dem feinen Fibrinnetz am Rande des Thrombus vermehrte Leukozyten auf. In mehreren Schnitten jedes Präparates wurde die Zahl der polymorph-

kernigen und rundkernigen Leukozyten bestimmt. Die Zahlenwerte sind aus Tabelle 1 ersichtlich. Es ergab sich zunächst eine rapide dann verhältnismässig langsame Abnahme der Leukozyten bei relativer Vermehrung der Rundzellen. Eine geringe Anzahl von Leukozyten ist auch noch nach 14 Tagen vorhanden.

Nach zweieinhalb Tagen treten am Thrombusrand Fibroblasen auf, die bis zum achten Tag stark zunehmen und den ganzen Thrombus erfassen, Fibrozyten sind am vierten Tag zu erkennen. Am fünften Tag zeigt die Oberfläche des Thrombus einen Endothelüberzug (Abb. 5). Bei acht Tage alten Thromben sind die zahlreich auftretenden Makrophagen granuliert. Vom elften Tag an ist das Innere des Thrombus schwammig aufgelockert und durchlöchert, am Rande sind Kapillaren erkennbar.

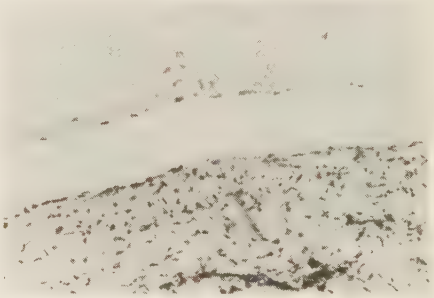


Abb. 5: Endothelneubildung an einem fünf Tage alten exp. Thrombus (oben Thrombus, unten Gefäßwand)Vergr. 150 x

K l i n i s c h e T h r o m b e n

Wie bei den experimentellen Thromben der Serie I zeigen auch hier die hämoglobinhaltigen Erythrozyten meist polygonale Konturen. Mit fortschreitendem Blutfarbstoffverlust bilden sich Kugelformen aus (Abb. 6)
Stechapfelformen waren bei einzeln in weißen Thrombusarealen liegenden Erythrozyten zu finden.

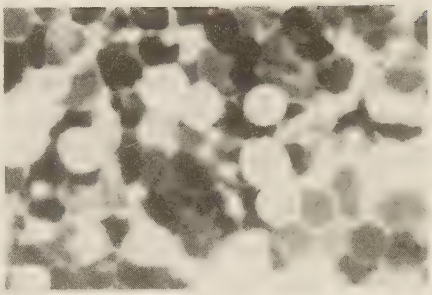


Abb. 6: Zwei bis drei Wochen alter klin. Thrombus mit runden hellen und polyg.dunkl. E. (Vergr. 1500 x)

Noch in älteren Gerinnseln konnte man intakte Erythrozyten erkennen. Andererseits findet man blutfarbstoffhaltiges Gebilde, die aus einer Vielzahl verbackener Erythrozyten bestehen dürften, Zellgrenzen aber nicht mehr erkennen lassen.
Ein bis drei Wochen alte Thromben enthielten fein granuliertes Material, das Morphologisch dem in den Makrophagen gespeicherten ähnlich war.

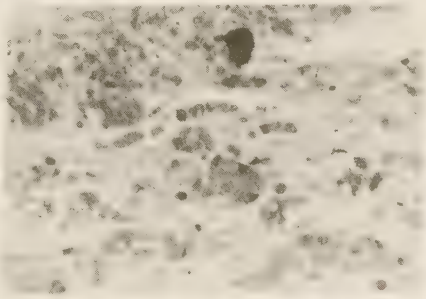


Abb. 7: Kapillaren in drei Monate alten Thrombus. Im oberen Teil alte Erythrozyten mit noch erhaltenen Zellgrenzen. Die Form der Zellen ist polyedrisch. Die in den Kapillaren befindlichen vitalen Zellen zeigen noch teilweise Hantelformen (Vergr. 450 x).

Die Zahlenwerte der Leukozyten sind aus Tabelle 2 ersichtlich. Selbst in sehr alten Thromben waren noch Leukozyten zu finden.

Erythrozytenverteilung und Organisation sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

In-vitro-Lyse experimenteller Thromben

Die Resultate der Thrombolyse in SK sind in Tabelle 4 wiedergegeben. Die wesentlich bessere Lysierbarkeit von Thromben, die älter als zwei Tage sind, ist deutlich erkennbar. Dieses Resultat ist nach dem Zeichentest signifikant ($p < 0{,}05$).

In-vitro-Lyse klinischer Thromben

15 operativ gewonnene Gerinnsel aus Arterien und Venen wurden in SK lysiert. Zusammen mit den Ergebnissen von Gottlob, Blümel und Mitarb. (30) aus 38 Thromben ergibt sich somit ein Untersuchungsgut von 53 Thromben, deren Lysierbarkeit aus Tabelle 5 ersichtlich ist.

In-vivo-Lysen experimenteller Thromben

Die Angiographien zeigten eine weitgehende Auflösung der Thromben. Das Gefäßlumen war sehr gut durchgängig, nur kleine Verengungen waren zu beobachten.

DISKUSSION

Der morphologische Aufbau von Thromben war schon früh Gegenstand vielfacher Untersuchungen (1, 7, 6, 18, 32, 49, 77, 75). Experimentell haben Zahn (1875, 1884) (84, 85), Baumgarten (1876) (5), Eberth und Schimmelbusch (1886) (16, 17) und Welch (1909) (78) durch Veränderungen an Kreislauf und Gefäßwand Thromben erzeugt. Untersuchungen an experimentellen und klinischen Thromben haben bisher nie ein Substrat für die Thrombenretraktion ergeben. Dies dürfte damit zusammenhängen, daß bisher immer nur dickere Schnitte untersucht worden sind.

Die von Virchow (1856) (75) aufgestellte Ursachentrias der Thrombose

1. Aktivierung des Gerinnungspotentials im Blut
2. Blutströmungsänderung
3. Blutgefäßwandänderung

hat bis heute ihre Gültigkeit bewahrt. Alle Modelle tierexperimenteller Erzeugung von Thromben gehen auf diese Faktoren zurück und unterscheiden sich nur in der Betonung der einzelnen Komponenten.

In einer Modifikation der Methode nach Wessler (79, 80, 81) kam es bei unseren Untersuchungen durch Einspritzen von homologem Serum zum "temporary hypercoagulable state" (Marin 1940) (51) durch Aktivierung aktuell thrombotroper Faktoren (Hartert 1962) (33). Durch die im Serum in hochaktiver Form vorhandenen Faktoren IX (PTC) und XII (Hagemann) - das Verhalten des Rosenthal-Faktors XI (PTA) ist noch ungeklärt - laufen bei Injektion des Serums im Organismus Koagulabilitätsregelmechanismen ab (33, 47), die zusammen mit einer temporären Stagnation des Blutes innerhalb kurzer Zeit zu massiver Thrombosierung im li-

gierten Gefäßabschnitt führen. Hypoxie der Gefäßwand und mangelnde Ernährung bei längerdauernder Stagnation des Blutes fördern durch Änderung von pH, statischer Ladung und oberflächlicher Molekülstruktur (33, 52) und Freisetzung thromboplastischer Substanzen oder ADP (63) zusätzlich die Gerinnung. Es ist ein Vorteil des Serumthrombus, daß ähnlich wie bei der "Fernthrombose" des Menschen das Gerinnungsmoment im Vordergrund steht. Ausserdem sind die erzeugten Gerinnungsthromben histologisch mit dem Gerinnungsteil frischer menschlicher Thromben und den von P ö t t i n g (58) erzeugten in-vitro-Gerinnseln gut vergleichbar.

Während der R e t r a k t i o n (bis zum zweiten Tag) treten bei experimentellen Thromben eher exzentrische Verdichtungskerne dicht gelagerter Erythrozyten auf, ganz ähnlich, wie sie erstmalig von P ö t t i n g (58) an in-vitro-Gerinnseln beschrieben wurden. Später findet man so wie bei in-vitro-Versuchen Verdichtungsringe (Abb. 2), die aber kaum mit den von L e n g g e n h a g e r , N o t t e r und Z e h n d e r (48) beschriebenen konzentrischen Ringen identisch sein dürften, die durch appositionelles Wachstum in Abscheidungsthromben entstehen. Bei unseren Befunden handelt es sich dagegen um ein, wie es scheint, erstmalig nachgewiesenes morphologisches Substrat für die Thrombenretraktion.
Die meist d i c h t e A n o r d n u n g der E r y t h r o z y t e n in den ersten zwei bis drei Tagen erklärt unter anderem die schlechte Lysierbarkeit der Gerinnsel.

Ebenfalls für eine Verdichtung des Thrombus sprechen die zentralen

artifiziellen Defekte der histologischen Präparate in den ersten Tagen, die sich wahrscheinlich durch mangelndes Eindringen des Fixations- und Einbettungsmittels in das Thrombuszentrum ergeben haben.

Dagegen erscheint der äusserste Thrombusrand eher locker mit parallel zur Oberfläche orientierten Fibrinlamellen, zwischen denen reihenförmig Erythrozyten und Leukozyten eingelagert sind. Über ähnliche Erscheinungen berichten Dietrich und Schröder (15), Jürgens und Braunsteiner (42) und Sandritter und Bergerhof (64).

Die von Pötting (58) beschriebenen Auflockerungen älterer Gerinnsel konnten wir nicht regelmäßig feststellen. Wir erklären uns diesen Unterschied damit, daß bei intravitalen experimentellen Thromben aufgrund der fortgesetzten Apposition keine Gebilde von einheitlichem Alter vorliegen.

Auf unseren 1μ Schnitten waren auch bei neun Tage alten Thromben einzelne Erythrozyten zu erkennen. Im Gegensatz zu Lubnitzky (49), der in Arterienwunden schon nach zwei Tagen keine Zellgrenzen von Erythrozyten mehr erkennen konnte, wurden von uns auch in alten Thromben noch intakte Zellen gefunden (Abb. 7). Dies bestätigt auch die Befunde von Williams (82, 83) und Ghani und Tibbs (24). Sogar in einem nach klinischer Schätzung und Aspekt etwa ein Jahr alten Thrombus waren in unserem Material noch einzelne Erythrozyten abzugrenzen. In 10μ Schnitten gelang die Differenzierung der Erythrozyten meist schwerer, am besten noch mit

der Färbung nach Ladewig. Während I r n i g e r (39) im zentralen Thrombusanteil einer dreidreiviertel Stunden zuvor ligierten Carotis eine Zusammenballung der Erythrozyten sah, finden wir mit unserer Dünnschnitt-Technik Verschmelzungen einzelner Erythrozyten wesentlich später.

Die H ä m o l y s e ist schon nach 16 Stunden am Auftreten abgeblaßter Erythrozyten erkennbar. F i l s h i e und S c o t t (21) sahen erste Zeichen hämolytischer Erscheinungen nach 24 Stunden, P ö t t i n g (58) fand in in-vitro-Gerinnseln deutliche Hämolyse erst nach zwei Tagen, G o t t l o b und Mitarb. (30) fanden in vitro Hämolyse, die vom zweiten Tag an besonders stark zunimmt. Die hämolysierten Erythrozyten nehmen bei unserem Material progredient nach statistischer Verteilung zu, wobei wahrscheinlich Alter und Resistenz der einzelnen Zellen für den Zeitpunkt der Hämolyse ausschlaggebend sind.

Die bis zum dritten Tag vorherrschenden p o l y g o n a l e E r y t h r o z y t e n f o r m entspricht einer sphärischen Konfiguration mit Deformierung (angedeutete Polyederform). Ebenso wie bei den in-vitro-Gerinnseln (58) hatten hämolysierte Zellen dagegen meist Kugelform. J a c o b s (40) wies nach, daß einer Hämolyse immer eine Quellung vorausgeht. Es ist möglich, daß die in die Gerinnsel eindringende Flüssigkeit zunächst extrazellulär liegt und das Bild der hellen Ringe um die dunklen Zellen verursacht. Mit der Hämolyse könnte es zu einer Verschiebung der Flüssigkeit in den Intrazellulärraum und dadurch zur Kugelbildung kommen.

Auch bei klinischen Thromben konnte das Phänomen der Wasseraufnahme hämolysierter Zellen beobachtet werden. In vermutlich frischen Appositionen waren gelegentlich wie in in-vitro-Gerinnseln (58) stechapfelförmige Erythrozyten zu finden, die aber nicht durch erhöhten osmotischen Druck sondern durch lokale Membrandefekte und Veränderungen der Oberflächenspannung entstanden sein dürften. Ähnliche Membrandefekte und Veränderungen der Oberflächenspannung konnten auch S e e l i c h und S t o c k i n g e r (71) in Modellversuchen reproduzieren.

Diese genannten Veränderungen der Zellgrenzen von Erythrozyten durch Hämolyse sind in der Literatur noch nicht beschrieben worden, sie sind nur mit der von uns angewandten Technik der 1/µ Schnitte zu erheben. Daß M o e l l e r (54) die Erythrozyten nach dem vierten Tag "schattenartig geschrumpft" beschreibt, können wir uns nur mit den Schwierigkeiten bei der Deutung dickerer Schnitte erklären.

Das Maximum der L e u k o z y t e n z a h l war bei den Thromben der Serie II nach 24 Stunden zu beobachten. Obwohl der anfängliche Leukozytenanstieg in unserer Serie nicht signifikant war, steht dieses Ergebnis im Einklang mit einer Beobachtung von H e n r y (34), der schon zehn Minuten nach der Gerinnung eine Leukozyteneinwanderung sah, die nach 13 Stunden ihr Maximum erreichte. Erst nach sieben Tagen entsprach die Leukozytenzahl im Thrombus der des aliquoten Blutvolumens. B a r n a r d (3) sah im Thrombus vermehrt neutrophile Granulozyten nach drei Stunden, D i e t r i c h und S c h r ö d e r (15) konnten ebenfalls den Austritt von Leukozyten aus der Gefäßwand beobachten. Im Vergleich zu den

Leukozytenzahlen von in-vitro-Gerinnseln (58) ergab sich in unserer Serie ein langsamer Abfall, was zusätzlich für eine Leukozytenimmigration spricht und experimentelle Thromben grundsätzlich von in-vitro-Gerinnseln unterscheidet.

Die B e d e u t u n g der L e u k o z y t e n für die T h r o m b o l y s e geht bereits aus zahlreichen Arbeiten hervor:

C h a n d l e r (13) sah in menschlichen Thromben am zweiten Tag Phagozytose von Plättchen durch Mono- und Granulozyten, C a s l e y - S m i t h (11) nach einer Woche. Bemerkenswert sind die Befunde von M o r g e n s t e r n und Mitarb. (55), wonach Leukozyten die Lipoidgranula von Thrombozyten phagozytieren, die zum Zeitpunkt der Gerinnung freigesetzt werden. C a r e l l (10), R e b u c k und C r o w l e y (60) schrieben den polymorphkernigen Granulozyten Nährfunktionen zu, die die Thrombenorganisation fördern, H e n r y (34) beobachtete beim Einwachsen der Leukozyten ein Erweichen des Thrombus. O p i e konnte 1922 zeigen (56), daß Serum, Fibrin, Gelatine und Kasein durch Leukozyten aufgelöst werden, F r ä n k e l - Co n r a t (22), K i r c h m a y e r und Mitarb. (46) und S a n d r i t t e r (65) sowie C a v i e z e l und Mitarb. (12) schrieben den Leukozyten proteolytische Eigenschaften zu. D i b l e (14) führt das Verschwinden der lockeren Anteile arterieller Thromben auf Autolyse und Leukozyteneinwirkung zurück. Auch die Umfließung des Fibrins mit Pseudopodien und folgende intrazelluläre Lyse wurden diskutiert (R i d d l e und B a r n h a r t) (61). G a n s (23) fand in gewaschenen nicht integrierten Leukozyten Plasminaktivatoraktivitäten und fibrinolyti-

sche Reaktionen, wogegen A s t r u p (2) nur ein plasminähnliches Ferment fand. Plasminogenlokalisation innerhalb eosinophiler Granulozyten wiesen B a r n h a r t und R i d d l e nach (4). Diese Untersuchungen lassen an die Möglichkeit denken, daß durch die mit dem ersten Tag nach der Gerinnung beginnende Zytolyse lytische Fermente freiwerden. Infolge der Anhäufung und verhältnismäßig langdauernden Persistenz der Leukozyten oder der lytischen Profermente im Thrombus kann es auch bei älteren Gerinnseln zur Auflösung mit SK kommen.

Auf die zahlreichen Theorien über Zerfall und Metamorphose der Granulozyten soll hier nicht näher eingegangen werden. Ich verweise auf die Arbeiten von G h a n i und T i b b s (1962) (24), M a r i n und S t e f a n i n i (1960) (51), W i l l i a m s (1955) (82), D i b l e (1958) (14) und B l o o m (1928) (8).

Die E n d o t h e l i s i e r u n g d e r T h r o m b u s o b e r f l ä c h e , die den eigentlichen Beginn der Organisation darstellt, beginnt je nach Lokalisation des Gerinnseln und Methodik der Thrombenerzeugung bei experimentellen und menschlichen Thromben vom zweiten bis zum sechsten Tag (3, 11, 20, 51, 53, 82). Diese meist frühzeitige Endothelisierung der Thromben wurde als Hindernis für eine lytische Therapie angesehen. In unserem Material waren die Thromben vom 5. Tag an endothelisiert (Abb. 5).

F i b r o b l a s t e n - und F i b r o z y t e n e i n w a n d e r u n g in das Innere des Thrombus war erst verhältnismässig spät zu erkennen (neunter Tag), E r p e n b e c k und N o e t z e l (20) und F i l s h i e und S c o t t (21) geben bei experimentellen

Embolien und Thromben den dritten Tag an, M a r i n und S t e f a n i n i (51) sehen Fibroblasten am fünften Tag. Die Befunde von R a e b u r n (59), wonach Fibroblasten nach etwa vier Tagen in venösen Thromben zu finden sind, konnten wir insofern bestätigen, als wir diese Zellform vereinzelt in randständigen Thrombenarealen sahen.

Die Granulierung der M a k r o p h a g e n bei ein bis drei Wochen alten menschlichen und experimentellen Thromben dürfte durch Speicherung von Hämosiderin und Zelltrümmern bedingt sein (72), S c h u l z (70) vermutet Fibrineinschlüsse in Makrophagen und Monozyten, C a s l e y - S m i t h (11) sah Einschlüsse von Fibrin und Fett; die Entstehung von Schaumzellen schrieb er der Phagozytose von Plättchen zu.

K a p i l l a r s p r o s s e n und K a p i l l a r e n waren nur in 1µ Schnitten vereinzelt zu finden. W a r r e n (76) sah bei septischen Thromben in kleinen Venen des Hamsters schon nach zwei Tagen zentrale Rekanalisierung im Thrombus, in Gerinnseln in Lungenarterien beobachtete C a s l e y - S m i t h (11) nach einer Woche Organisationserscheinungen, nach zwei Wochen Kapillaren. Im Allgemeinen setzt die Ausbildung von Kapillaren bei arteriellen und venösen Thromben später ein, als bisher angenommen wurde. Eine exakte Beziehung zur Lokalisation der Gerinnsel konnte in unseren Untersuchungen wegen der geringen Anzahl nicht gefunden werden. Die verschieden schnelle Organisation der einzelnen Thromben ergibt sich wahrscheinlich aus dem Maß der Sauerstoffversorgung der jeweiligen Gefäßabschnitte (39), oder einfach aus der Weite des Gefäßlumens. Die bisherigen klinischen Ergebnisse der

Thrombolyse lassen im Zusammenhang mit unseren morphologischen Befunden die Vermutung zu, daß in großlumigen Gefäßen eine Organisation wesentlich später eintritt, als in kleinlumigen. Darüberhinaus ist es fraglich, ob erste morphologische Organisationszeichen wie vereinzelt Fibroblasten, Fibrozyten oder randständige Kapillarsprossen schon als Hindernis einer erfolgreichen lytischen Therapie anzusehen sind.

S cho o p (69) hat, angeregt durch die Beobachtungen von G o t t l o b und B l ü m e l (27, 30) relativ alte arterielle Thromben bei Patienten lysiert. Aus seinen Ergebnissen und den Ergebnissen anderer (E h r i n g e r und F i s c h e r, 19) kann aber geschlossen werden, daß Thromben der A. femoralis bis sechs Monate, der Iliakalarterien bis zu einem Jahr und der Aorta bis zu mehreren Jahren nach der Thrombosierung lysierbar sein können.

Unsere Versuche am Kaninchen sollten prüfen, wie weit die am Menschen beobachteten Phänomene auch bei experimentellen Thromben zutreffen. Zunächst haben wir untersucht, ob die herabgesetzte Lysierbarkeit in reiner SK in den ersten zwei Tagen zutrifft. Da beim Kaninchen das fibrinolytische Potential schwerer durch SK zu aktivieren ist, wurde SK höher dosiert als bei der in-vitro-Lyse menschlicher Gerinnsel. Die Dosierung war, bezogen auf die bei Kaninchen erforderlichen Dosen noch immer sehr gering. Deshalb war es wahrscheinlich nicht möglich die älteren Gerinnsel total aufzulösen. Die zwei Tage alten Thromben zeigten keine sichtbaren Lyseerscheinungen.

Die an menschlichen Gerinnseln vorgenommenen in-vitro-Lysen konnten die Ergebnisse von G o t t l o b und B l ü m e l (30) weiter ergänzen. Für die hierbei gefundene bessere in-vitro-Lyse bei Thromben, die älter als zwei Tage sind, liefern unsere Untersuchungen die folgenden morphologischen Substrate:

1. Beginn der Zytolyse in den ersten zwei Tagen
2. Quellung hämolysierender Erythrozyten
3. Leukozytenzerfall, besonders in den ersten Tagen, aber auch später

ad 1) Das Einsetzen der Zytolyse schon nach 16 Stunden geht mit den Ergebnissen von G o t t l o b und B l ü m e l (28) konform, die im Überstand von Vollblutgerinnseln den Hb-Gehalt bestimmt haben, er stimmt auch mit den in-vitro-Befunden von P ö t t i n g (58) überein.

ad 2) Die Quellung der Erythrozyten kann als Substrat für die Wasseraufnahme alternder Thromben angegeben werden. Die Bedeutung für die Lysierbarkeit ergibt sich aus der Möglichkeit, daß mit dem Wasser auch Plasminogen in den Thrombus eindringen kann.

ad 3) Der Zerfall von Leukozyten kann nach neueren Untersuchungen von G o t t l o b und B l ü m e l (unveröffentlicht) von besonderer Bedeutung für die Lysierbarkeit sein. Leukozytenangereicherte Nativplasmagerinnsel werden nach wenigen Tagen besonders gut durch SK lysiert. Wird der Zellzerfall künstlich durch Einfrieren und Auftauen herbeigeführt dann tritt die bessere Lysierbarkeit sofort auf.

Unsere Befunde unterstützen die Annahme, daß die bisher in der Literatur angegebene Grenze von fünf bis sieben Tagen (69, 35) für eine lytische Therapie zu kurz bemessen ist. Bei Arterienerkrankungen liegen inzwischen Beweise vor (siehe oben). Bei venösen Verschlüssen fehlen hingegen noch ausreichende klinische Erfahrungen.

Wir betrachten es nicht als zulässig, die experimentellen Resultate kritiklos auf klinische Bedingungen zu übertragen. So ist die schlechte Lysierbarkeit ein bis zwei Tage alter Gerinnsel nur in vitro, nicht aber in vivo zu erwarten, da in vivo durch den Blutstrom laufend dem Thrombus Plasminogen zugeführt wird. Weiters ist darauf hinzuweisen, daß die Lysefähigkeit chronischer Gefäßverschlüsse keine Konkurrenz für die chirurgische Therapie bedeutet. Die Lysebehandlung ist teuer und mit eigenen Risiken behaftet.

Eine klinische Anwendung kann daher nur als Ergänzung zur chirurgischen Therapie - etwa bei inoperablen Fällen - in Betracht gezogen werden.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Bei der morphologischen Untersuchung seruminduzierter experimenteller Kaninchenthromben und menschlicher Thromben ergaben besonders 1µ Schnitte neue Einblicke in Veränderungen von Zellelementen im Zusammenhang mit dem Altern der Gerinnsel:

1. Verdichtungskerne und später Verdichtungsringe als Zeichen der einsetzenden Retraktion

2. Fallweise Auflockerung und helle Säume um die Erythrozyten

3. Meist polygonale Konturen nicht hämolysierter und vorwiegend runde Konturen hämolysierter Erythrozyten

4. Verhältnismäßig langes Erhaltenbleiben der Zellgrenzen der Erythrozyten

5. Starker Leukozytenzerfall in den ersten Tagen, langes Persistieren einzelner Zellen

6. Meist späte Organisation

L y s e v e r s u c h e mit SK e r g a b e n :

1. Wesentlich bessere Lysierbarkeit in vitro von experimentellen und klinischen Thromben, die älter als zwei Tage sind

2. In-vivo-Lysierbarkeit von experimentellen Kaninchenthromben noch am neunten Tag, obwohl um diese Zeit bereits mit einem Endothelüberzug gerechnet werden muß.

Die Bedeutung dieser Befunde für die Lyse älterer menschlicher Thromben wird diskutiert.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S :

1. A s c h o f f , L.: Beiträge zur Thrombosefrage S. 5 Leipzig Verlag von F.L.W. Vogel (1912)

2. A s t r u p , T. und J. H e n r i c h s e n: Protease Content and Fibrinolytic Aktivity oy Human Leukocytes. Blood 29, 134 (1967)

3. B a r n a r d , P.J.: Experimental Fibrin Thrombo-Embolism of the Lungs, J. Path. Bact. 65, 129 (1953)

4. B a r n h a r t , M. und J.M. R i d d l e : Cellular Localization of Profibrolysin (Plasminogen) Blood 21, 306 (1963)

5. B a u m g a r t e n , P.: Über die Organisation des Thrombus Zbl. med. Wiss. 34, 593 (1876)

6. B i z z o z e r o , J.: Über einen neuen Formbestandteil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung, Arch. Path. Anat. 90, 261 (1882)

7. B i z z o z e r o , J.: Blutplättchen und Thrombose Zbl. med. Wiss. 20, 563 (1882)

8. B l o o m , W.: Mammalian Lymph in Tissue Culture. From Lymphocyte to Fibroblast, Arch. exp. Zellforsch. 5, 269 (1928)

9. B l ü m e l , G. und R. G o t t l o b : Experimentelle Untersuchungen zur Indikation der fibrinolytischen Therapie bei akuten Gefäßverschlüssen, Langenbecks Arch. für klin. Chir. 322, 979 (1968)

10. C a r r e l , A.: Growth-Promoting Function of Leucocytes, J. Exp. Med. 36, 385 (1922)

11. C a s l e y - S m i t h , J.R.: Electron Microscopical Observations on the Organization of Artificial Thrombi in the Rabbit Pulmonary Artery, Brit. J. Exp. Path. 48, 501 (1967)

12. C a v i e z e l , D., M. V o l l e r y und A. V a n n o t t i: Fibrinolyse leucocytaire, Schw. med. Wschr. 94, 1016 (1964)

13. C h a n d l e r , A.D. and R.A. H a n d : Phagocytized Platelets, A Source of Lipids in Human Thrombi and Atherosclerotic Plaques, Science 134, 946 (1961)

14. D i b l e , J.H.: Organization and Canalization in Arterial Thrombosis, J. Path. Bact. 75, 1 (1958)

15. D i e t r i c h , A. und K. S c h r ö d e r : Abstimmung des Gefäßendothels als Grundlage der Thrombenbildung, Virch. Arch. Path. Anat. 274, 425 (1930)

16. E b e r t h , J.C. und C. S c h i m m e l b u s c h : Experimentelle Untersuchungen über Thrombose, Virch. Arch. Path. Anat. 103, 39 (1886)

17. E b e r t h , J.C. und C. S c h i m m e l b u s c h : Experimentelle Untersuchungen über Thrombose, Virch. Arch. path. Anat. 105, 331 (1886)

18. E b e r t h , J.C. und C. S c h i m m e l b u s c h : Die Thrombose nach Versuchen und Leichenbefunden, S. 61 Ferdinand Enke Stuttg. (1888)

19. E h r i n g e r , H. und M. F i s c h e r : Untersuchungen zum Mechanismus der Thrombolyse mit Streptokinase: Klinische Ergebnisse I. Sitzung der Gesellschaft der Ärzte in Wien am 28. 6. 1968 (1968) Wien.Klin.Wschr.

20. E r p e n b e c k , R. und H. N o e t z e l : Die Gefäß- und Parenchymveränderungen des Gehirns bei Embolien im Tierexperiment, Beitr. Path. Anat. 124, 376 (1961)

21. F i l s h i e , J. and G.B.D. S c o t t : The Organization of Experimental Venous Thrombi, J. Path. Bact. 76, 71 (1958)

22. F r ä n k e l - C o n r a t , J. und W.B. C h e w : Catheptic Activity of Leucocytes in Normal and Leukemic Subjects, Blood 16, 1447 (1960)

23. G a n s , H.: Fibrinolytic Properties Derived from Human, Dog and Rabbit Leucocytes, Thromb. Diath. Haemorrh. 10, 379 (1963)

24. G h a n i , A.R. und D.J. T i b b s : Organization of Mural Thrombi, Brit. M. J. 1, 1244 (1962)

25. G o t t l o b , R.: Aortengabelembolie, vierfache Embolektomie; zur Behandlung von Thrombosen an der Nahtstelle der Gefässe, Offiz. Protokoll der Gesellschaft der Ärzte in Wien. Sitzung vom 18. Oktober 1957. Wien. klin. Wschr. 69,847 (1957)

26. G o t t l o b , R. und G. B l ü m e l : Über den Nachweis der Plasminogenverarmung in retrahierten Vollblutgerinnseln und über deren Bedeutung für die Lysierbarkeit mit Streptokinase, Thromb. Diath. Haemorrh. 15, 570 (1966)

27. G o t t l o b , R. und G. B l ü m e l : Mechanismen der Thrombolyse mit Streptokinase bei Thromben verschiedenen Alters. Internationales Symposium über therapeutische und experimentelle Fibrinolyse, Ulm 29. 9. bis 1. 10. 1967

28. G o t t l o b , R. und G. B l ü m e l : Der Einfluß der vier Thrombenalter auf die Lysierbarkeit mit Streptokinase, Med. Welt 19, 2627 (1968)

29. G o t t l o b , R. und G. B l ü m e l : Studies on Thrombolysis with Streptokinase I. On the Penetration of Streptokinase into Thrombi, Thromb. Diath. Haemorrh. 19, 94 (1968)

30. G o t t l o b , R., G. B l ü m e l , P. B r ü c k e und H.J. B ö h m i g : Die Lysierbarkeit operativ gewonnener menschlicher Thromben verschiedenen Alters in Streptokinase, Wien. med. Wschr. 118, 222 (1968)

31. G r ö b e r , M.: Experimentelle Thrombenerzeugung, Vergleichende Untersuchungen, Acta Chir. Austr. 3, 53 (1969)

32. H a n a u , A.: Zur Entstehung und Zusammensetzung der Thrombose, Fortschr. Med. 5 (1886)

33. H a r t e r t , H.: Pathophysiologie der Thrombose. Verhandlungen des 6. Symposiums der deutschen Arbeitsgemeinschaft für Blutgerinnungsforschung, Erlangen, Thromb. Diath. Haemorrh. 8, Suppl. 2, 149 (1962)

34. H e n r y , R.L.: Leukocytes and Thrombosis, Thromb. Diath. Haemorrh. 13, 35 (1965)

35. H e s s , H.: Sammelstatistiken in "Thrombolytische Therapie", Symposion der Deutschen Gesellschaft für Angiologie. 4. Jahrestagung München, 27. und 28. 10. 1966, F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1967.

36. H e y , D.; G. B e n e k e und W. S a n d r i t t e r: Die fermentative Löslichkeit von Fibrin in Thromben und bei fibrinösen Entzündungen, Klin. Wschr. 44, 770 (1966)

37. H u m e , M., W.W.L. G l e n n and T. G r i l l o : Behaviour in Circulation of Radioactive Pulmonary Embolus and its Application to the Study of Fibrinolytic Enzymes, Ann. Surg. 151, 507 (1960)

38. H u m e , M.: Thrombolysis of Experimental Radioactive Pulmonary Embolus. Its Demonstration with the Use of Several Agents, New Engl. J. Med. 264, 471 (1961)

39. I r n i g e r , W.: Histologische Altersbestimmung von Thromben und Embolien, Virch.arch.path.Anat. 336, 220 (1963)

40. J a c o b s , M.H.: The Exchange of Material Between the Erythrocyte and its Surroundings, Harvey Lect. 22, 146 (1927)

41. J o h n s o n , A.J. and W.S. T i l l e t : The Lysis of Rabbits of Intravascular Blood Clots by Streptococcal Fibrinolytic System (Streptokinase), J. exp. Med. 95, 449 (1952)

42. J ü r g e n s , R. und H. B r a u n s t e i n e r : Zur Pathogenese der Thrombose, Schw. med. Wschr. 80, 1388 (1950)

43. J ü r g e n s , J.: Therapeutische Fibrinolyse I. Unterschungen zur Wirksamkeit von Streptokinase und Actase in vitro, Klin. Wschr. 42, 534 (1964)

44. J ü r g e n s , J.: Therapeutische Fibrinolyse II. Untersuchungen zur Wirksamkeit von Streptokinase und Actase in vivo, Klin. Wschr. 42, 539 (1964)

45. K a h n , P., A. S t a c h e r und E. D e u t s c h : Thrombolytische Therapie mit hochgereinigter Streptokinase, Wiener klin. Wschr. 73, 677 (1961)

46. K i r c h m a y e r , St., A. K o j und B. B i e r n a c k a: The Influence of Human Blood Cells on the Solubility of Clot in Urea Solution and Clot Lysis, Thromb. Diath. Haemorrh. 16, 69 (1966)

47. K o l l e r , F.: Die Pathogenese der Thrombose und ihre therapeutischen Konsequenzen, Dtsch. med. Wschr. 86, 1793 (1961)

48. L e n g g e n h a g e r , K., W. N o t t e r und M. Z e h n d e r: Experimentelle Fernthrombosen in vitro, Schw. med. Wschr. 79, 1208 (1949)

49. L u b n i t z k y , S.: Die Zusammensetzung des Thrombus in Arterienwunden in den ersten 5 Tagen, Arch. exper. Pharm. 19, 185 (1885)

50. L u d w i g , H.: Thrombolyse durch Streptokinase , Deutsche med. Wschr. 89, 1105 (1964)

51. M a r i n , H.M. and M. S t e f a n i n i : Experimental Production of Phlebothrombosis, Surg. Gynec. Obst. 110, 263 (1940)

52. Mc. L a c h l i n , John and J.C. P a t e r s o n : Die Ätiologie der Venenthrombose, Klin. Wschr. 36, 645 (1958)

53. M e h r o t r a , R.M.L.: An Experimental Study of the Changes which Occur in Ligated Arteries and Veins, J. Path. Bact. 65, 307 (1953)

54. M o e l l e r , P.: Studien über die embolische und autochthone Thrombose in der Arteria pulmonalis, Beitr. path. Anat. 71, 21 (1923)

55. M o r g e n s t e r n , E., R. M ü l l e r und E. W e b e r : Zytochemische und fluoreszenzmikroskopische Veränderungen bei Leukozyten und Blutplättchen während der Gerinnung, Thromb. Diath. Haemorrh. 18, 736 (1967)

56. O p i e , E.L.: Intracellular Digestion. The Enzymes and Antienzymes Concerned,Physiol Rev. 2, 552 (1922)

57. P i z a , F., R. G o t t l o b und G. B l ü m e l : Zur Frage der Retraktion intravital entstandener Blutgerinnsel, Klin. Med. 22, 97 (1967)

58. P ö t t i n g , U.: Zur Morphologie verschieden alter Vollblutgerinnsel. Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen, Dissertation der Experimentellen Abteilung der I. Chirurgischen Universitätsklinik Wien. Eingereicht an der Universität Münster 1968.

59. R a e b u r n , C.: Natural History of Venous Thrombosis, Brit. M. J. 2, 517 (1951)

60. R e b u c k , J.W. and J.H. C r o w l y : A Method of Studying Leukocytic Function in Vivo, Ann. N.Y. Acad. Sci. 59, 757 (1955)

61. R i d d l e , J.M. and M.J. B a r n h a r t : Ultrastructure of Emigrated Leucocytes in Fibrin, Thromb. Diath. Haemorrh. 11, 278 (1964)

62. S a i l e r , S., E. W e h r s c h ü t z und G.P. T i l z : Die thrombolytische Behandlung peripherer Gefäßverschlüsse mit Streptokinase, Wiener Med. Wschr. 118, 73 (1968)

63. S a n d r i t t e r , W. und G. B e n e k e : Thrombose In: Kaufmann, E.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Hersg. von M. Staemmler, 11. und 12. Aufl. S. 465 Berlin: Walter de Gruyter & Co.

64. S a n d r i t t e r , W. und H.D. B e r g e r h o f : Morphologische Studien zur Fibrinolyse an experimentellen Gerinnungsthromben, Fr. Ztschr. Path. 65, 127 (1954)

65. S a n d r i t t e r , W.: Die Morphologie der fermentativen Auflösung von menschlichen Thromben, Fr. Ztschr. 65, 330 (1954)

66. S c h m i d t , H.W.: In vitro-Untersuchungen zur Frage der Fibrinolyse und Thrombolyse durch Streptokinase, Klin. Wschr. 41, 1010 (1963)

67. S c h m i d t , H.W.: Zur thrombolytischen Therapie mit Streptokinase, Deutsche Med. Wschr. 28, 1407 (1963)

68. S c h m u t z l e r , R.: Erfahrungen mit der thrombolytischen Behandlung bei akuten venösen Gefäßverschlüssen S. 38 In: Symposium über die Fortschritte der thrombolytischen Therapie mit Streptokinase 1966

69. S c h o o p , W.: Thrombolytische Therapie bei chronischer okklusiver Arteriopathie. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung in Bad Nauheim 1969.

70. S c h u l z , H.: Thrombozyten und Thrombose im elektronenmikroskopischen Bild, Springer-Verlag S. 96 (1968)

71. S e e l i c h , F. und L. S t o c k i n g e r : Ein Beitrag zum Problem der Zellform und deren Umwandlung, Ztsch. für Zellforsch. 29, 212 (1953)

72. S t i r l i n g , G.A. and M.J. T a p o g a s : In Vitro Culture of Artificial Thrombi, Angiology 1, 44 (1969)

73. T i l l e t , W.S. and R.L. G a r n e r : The Fibrinolytic Activity of Hemolytic Streptococci, J. exp. Med. 58, 485 (1933)

74. V e r m y l e n , J.: Neue Ergebnisse der thrombolytischen Therapie bei arteriellen Gefäßverschlüssen S. 26 In: Symposium über die Fortschritte der thrombolytischen Therapie mit Streptokinase 1966

75. V i r c h o w , R.: Thrombose und Embolie. Ges. Abhandl. zur wissenschaftl. Medizin Meidinger Frankfurt (1856)

76. W a r r e n , B.A.: Changes Following Emboli in Small Veins, Vasc. Surg. 2, 4 (1968)

77. W e l c h , W.H.: The Structure of White Thrombi, Trans. Path. Soc. London 13, 281 (1887)

78. W e l c h , W.H.: Thrombosis In: A System of Medicine, Hersg. von Allbut, Clifford and Rolleston. 2. Ausg. S 691 London: Macmillan and Co. Ltd. (1909)

79. W e s s l e r , S.: Studies in Intravascular Coagulation. I. Coagulation Changes in Isolated Venous Segments, J. Clin. Invest. 31, 1011 (1952)

80. W e s s l e r , S.: Experimental Intravascular Thrombosis Induced by Serum Fractions Containing Serum Prothrombin Conversion Accelerator (SPCA), Fed.Proc.Washington 12, 152 (1953

81. W e s s l e r , S.: Intravascular Coagulation; III. Pathogenesis of Serum induced Venous Thrombosis, J. Clin. Invest.34, 647 (1955)

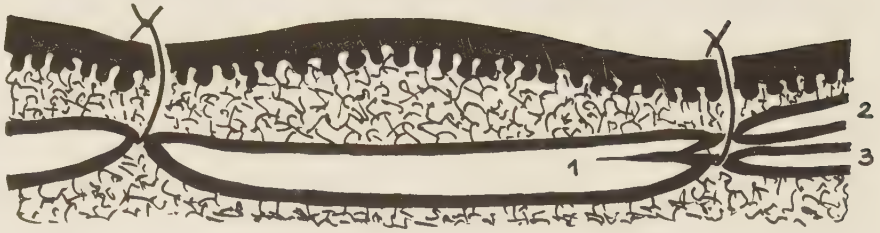
82. W i l l i a m s , G.: Experimental Arterial Thrombosis, J. Path. Bact. 69, 199 (1955)

83. W i l l i a m s , G.: Experimental Studies in Arterial Ligation, J. Path. bact. 72, 569 (1956)

84. Z a h n , F.W.: Untersuchungen über Thrombose, Virch. path. Anat. 62, 82 (1875)

85. Z a h n , F.W.: Untersuchungen über die Vernarbung von Querrissen der Arterienintima und Media nach vorheriger Umschnürung, Virch. Arch. path. Anat. 96, 1 (1884)

Abb. 1 Doppelte Ligatur an einem Venensegment beim Kaninchen

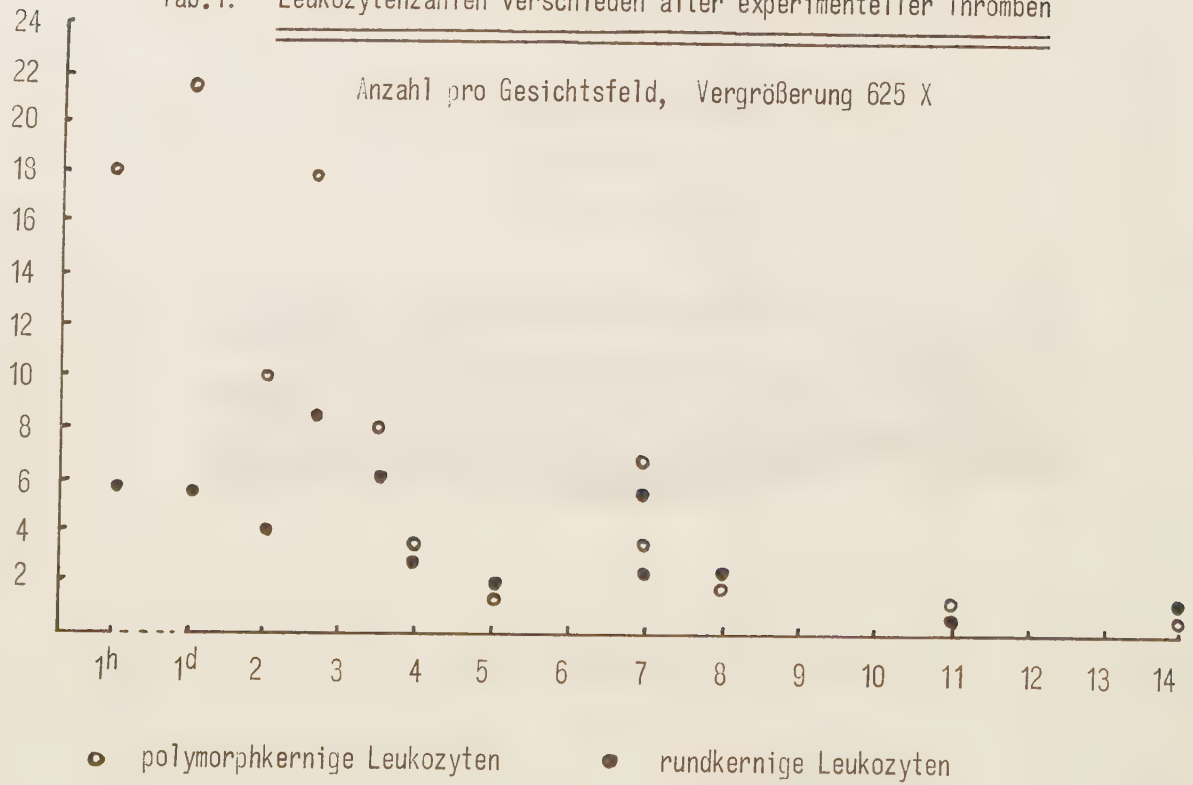


1 V.jugularis externa

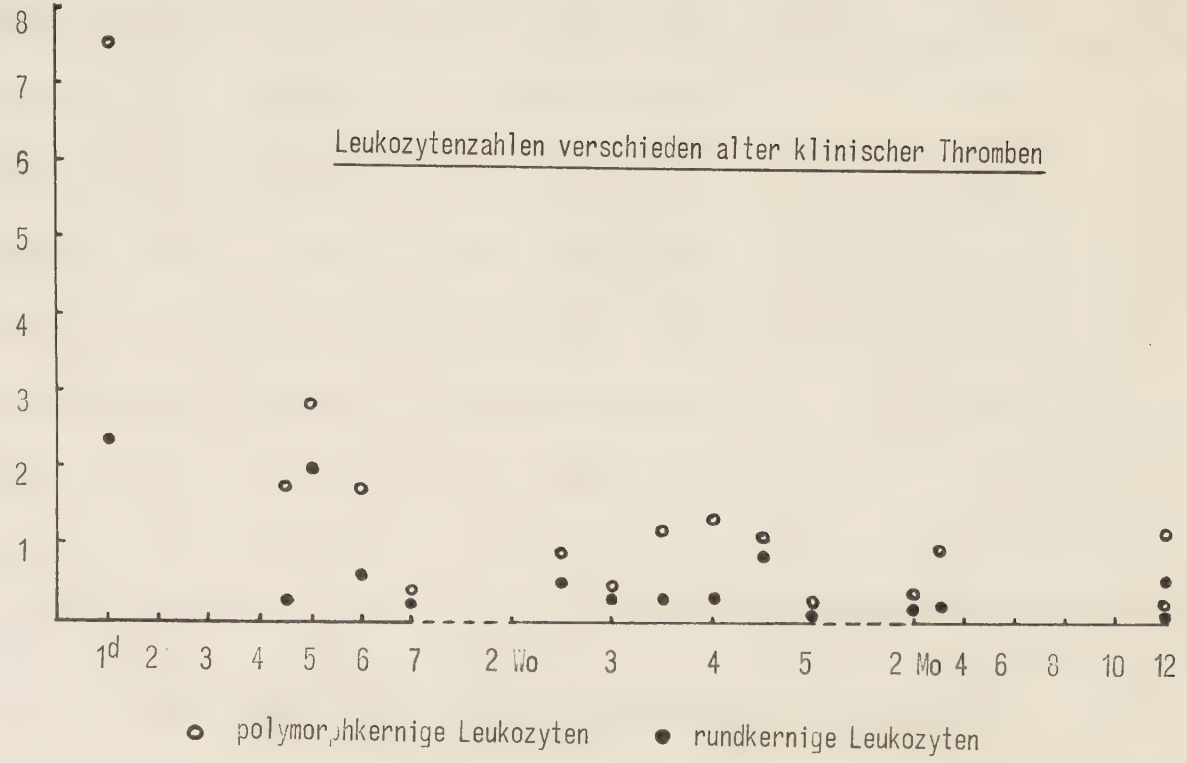
2 V.facialis anterior

3 V.facialis lateralis

Tab.1: Leukozytenzahlen verschieden alter experimenteller Thromben



Tab. 2


Leukozytenzahlen verschieden alter klinischer Thromben
8
7
6
5
4
3
2
1
1d 2 3 4 5 6 7 2 Wo 3 4 5 2 Mo 4 6 8 10 12
polymorphkernige Leukozyten
rundkernige Leukozyten

Tab.3 a Erythrozytenverteilung und Organisationserscheinungen bei klinischen Thromben

Name Prot.Nr.	Alter des Thrombus	Lokalisation	Erythrozyten dicht	Erythrozyten locker	Erythrozyten homogen	Fibroblasten Makrophagen	Fibrozyten	Kapillaren
D.H.(6341)	4-5^{d}	Vene	++	+++	++	0	0	0
W.A.(5965)	5^{d}	A.fem.	+	++++	++++	+	0	0
P. (6283)	6^{d}	Aorta	+	++++	++++	±	0	0
(6284)	6^{d}	Aorta	+	++++	+++	0	0	0
T.K.(6241)	1 Wo bis mehr.Wo	A.fem.	+	++++	++++	±	0	0
(6242)	1 Wo bis mehr.Wo	A.fem.	++	+++	+++	0	0	0
(6243)	1 WO bis mehr.Wo	A.fem.	fast rein weißer Thr.			+	0	0
M. (6385)	2-3 WO	Aa.iliaca, femoralis	+	++++	+	+	0	0
(6359)	"	"	+	++++	+	0	0	0

Tab.3 b

Name Prot.Nr.	Alter des Thrombus	Lokalisation	Erythrozyten dicht	Erythrozyten locker	Erythrozyten homogen	Fibroblasten Makrophagen	Fibrozyten	Kapillaren
B.K.(5928)	3 Mo	A.fem.	+	++++	++	+++	+	+
W.F.(6240)	mehr.Mo	Vene	+++	++	+++	+	0	0
Z. (6270)	3–4 Wo	A.fem.	fast rein weißer Thr.			+	+	0
(6271)	3–4 Wo	A.fem.	+	++++	+++	+	0	0
B. (6357)	mehr.Mo	A.iliaca	fast rein weißer Thr.			+	+	+++
P. (6105)	ca.4–5 Mo	Aorta	fast rein weißer Thr.			+	±	+
H. (5980)	3 Mo	A.fem.	+	++++	++	++	+	++
(5981)	3 Mo	A.fem.	+	++++	+	+++	+++	++
H.K.(5941)	1 Jahr	A.iliaca	fast rein weißer Thr.			+++	++	+

BEWERTUNGSSCHEMA ZU TABELLE 3

+ + + +	sehr starkes Auftreten (erfaßt mehr als drei Viertel des Thrombus)
+ + +	starkes Auftreten (erfaßt etwa die Hälfte bis drei Viertel des Thrombus)
+ +	mittelstarkes Auftreten (erfaßt etwa ein Viertel bis die Hälfte des Thrombus)
+	geringes Auftreten (erfaßt bis zu einem Viertel des Thrombus)
±	sehr vereinzeltes Auftreten (erfaßt nur Spuren)
0	kein Auftreten

Tab.4: In-vitro-Lyse experimenteller Thromben in SK

	0	+	++	+++	++++
< 2[d]	6				
> 2[d]		3	2	1	

Tab.5: In-vitro-Lyse klinischer Thromben in SK

	Arterie				Vene			
	0	+	++	+++	0	+	++	+++
< 2 Tage	5	1	1	0	3	0	0	0
2 Tage	2	1	0	1	0	0	0	0
> 2 Tage	2	1	6	22	0	0	1	6

L e b e n s l a u f

Ich, Gotthard Schattenmann, wurde am 9.2.1945 als Sohn des Pfarrers Hans Schattenmann und seiner Ehefrau Else, geb, Edel in Gunzenhausen geboren. Die Volksschule besuchte ich von 1951 bis 1956 in Dittenheim, die Oberrealschule anschliessend in Gunzenhausen, die ich 1965 mit demdem Zeugnis der Reife abschloss.
Das Studim der Medizin begann ich 1965 in Erlangen, wo ich die naturwissenschaftliche und ärztliche Vorprüfung Vorprüfung ablegte. Von 1968 - 1969 war ich an der Universität Wien immatrikuliert, wo ich eine Doktorarbeit auf der Abteilung für Experimentelle Chirurgie der I.Chirurgischen Universitätsklinik anfertigte. 1969 kehrte ich an die Universitätsklinik zurück, am 26.7.1971 legte ich die ärztliche Prüfung ab.

Offsetdruck-Fotodruck
J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990